

10/541209

DOCKET NO.: 274158US0PCT

JC20 Rec'd PCT/PTO 05 JUL 2005

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Maria Alessandra ALISI, et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HEREWITH

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/EP04/00647

INTERNATIONAL FILING DATE: January 26, 2004

FOR: INDAZOLAMIDES WITH ANALGESIC ACTIVITY

**REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119**  
**AND THE INTERNATIONAL CONVENTION**

Commissioner for Patents  
Alexandria, Virginia 22313

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

**COUNTRY**

Italy

**APPLICATION NO**

MI2003A 000287

**DAY/MONTH/YEAR**

18 February 2003

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/EP04/00647. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,  
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Attorney of Record  
Registration No. 24,618  
Surinder Sachar  
Registration No. 34,423

Customer Number

**22850**

(703) 413-3000  
Fax No. (703) 413-2220  
(OSMMN 08/03)

26.01.2004

**Ministero delle Attività Produttive**  
**Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività**  
**Ufficio Italiano Brevetti e Marchi**  
**Ufficio G2**

REC'D 10 FEB 2004

WIPO

PCT

certificazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per: **Invenzione Industriale**

MI2003 A 000287



*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali  
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati  
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.*

**PRIORITY  
DOCUMENT**  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

22 OTT. 2003

ma, li

per IL DIRIGENTE

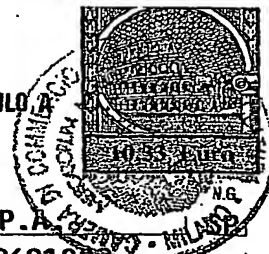
Dr.ssa Paola Giuliano

## AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO



## A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione **AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.** codice **01258691003**  
Residenza **ROMA**  
2) Denominazione \_\_\_\_\_  
Residenza \_\_\_\_\_ codice \_\_\_\_\_

## B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome **MARCHI Massimo ed altri** cod. fiscale \_\_\_\_\_  
denominazione studio di appartenenza **MARCHI & PARTNERS S.R.L.**  
via **Pirelli** n. **19** città **MILANO** cap **20124** (prov) **MI**

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario **vedi sopra**  
via \_\_\_\_\_ n. \_\_\_\_\_ città \_\_\_\_\_ cap \_\_\_\_\_ (prov) \_\_\_\_\_

D. TITOLO classe proposta (sez/cl/sci) **G07D** gruppo/sottogruppo **233/00**  
**"Indazolammidi dotate di attività analgesica, metodo per prepararle e composizione farmaceutica che le comprende"**

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒ SE ISTANZA: DATA \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N° PROTOCOLLO \_\_\_\_\_

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome  
1) **ALISI Maria Alessandra** 3) **GUGLIELMOTTI Angelo**  
2) **CAZZOLLA Nicola** 4) **FURLOTTI Guido**

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIoglimento RISERVE Data N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICROORGANISMI, denominazione \_\_\_\_\_

## H. ANNOTAZIONI SPECIALI

## DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es.	PROV	n. pag.	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)
Doc. 1) <b>11</b>	<b>PROV</b>	<b>41</b>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)
Doc. 2) <b>10</b>	<b>PROV</b>	<b>100</b>	lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale
Doc. 3) <b>10</b>	<b>XIS</b>		designazione inventore
Doc. 4) <b>10</b>	<b>RIS</b>		documenti di priorità con traduzione in italiano
Doc. 5) <b>10</b>	<b>RIS</b>		autorizzazione o atto di cessione
Doc. 6) <b>10</b>	<b>RIS</b>		nomativo completo del richiedente
Doc. 7) <b>10</b>			

8) attestati di versamento, totale Euro **Duecentonovantuno/80 (291,80=)** obbligatorio

COMPILATO IL **17/02/2003** FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) **p.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO**

CONTINUA SI/NO **SI** **A.C.R.A.F. S.P.A. - Dr. Massimo MARCHI**

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO **NO**

CAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI **MILANO** codice **156**

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA **IMI2003A 000287** Reg. A.

L'anno **DUEMILATRE** il giorno **LAZIO DICIOOTTO** del mese di **FEBBRAIO**

Il(I) richiedente(i) sopra indicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, con allegati, per la concessione del brevetto sopra riportato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE **IL RAPPRESENTANTE INFORMATO DEL CONTENUTO DELLA**

CIRCOLARE N° 423 DEL 01.03.2001 IL DEPOSITO CON RISERVA DI LETTERA DI INCARICO: **chino**



## A. RICHIEDENTE (1)

			N.G.
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		
<input type="checkbox"/>	Denominazione		
<input type="checkbox"/>	Residenza		

## E. INVENTORI DESIGNATI

	cognome nome	cognome nome
05	LUNA Giuseppe	
06	POLENZANI Lorenzo	
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		
<input type="checkbox"/>		

## F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	SCIOGLIMENTO RISERVE
<input type="checkbox"/>					Data N° Protocollo
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					
<input type="checkbox"/>					

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I)

p.p. AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.  
Dr. Massimo MARCHI *m. marchi*

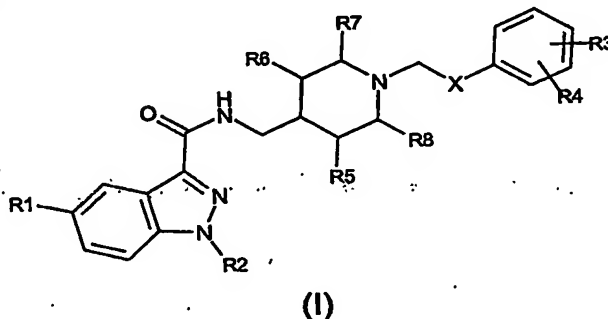
SPAZIO RISERVATO ALL'UFFICIO CENTRALE BREVETTI

D. TITOLO

"Indazolammidi dotate di attività analgesica, metodo per prepararle e composizione farmaceutica che le comprende"

L. RIASSUNTO

Un'indazolammide



dove

X, R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 ed R8 hanno i significati indicati nella descrizione, e suoi sali di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile, un metodo per prepararla ed una composizione farmaceutica che la contiene.

M. DISEGNO



MI 2003 A 0 0 0 2 8 Z

## DESCRIZIONE

Della Domanda di Brevetto per Invenzione Industriale dal Titolo:

"Indazolammidi dotate di attività analgesica, metodo per prepararle e composizione farmaceutica che le comprende"

a nome : *AZIENDE CHIMICHE RIUNITE ANGELINI FRANCESCO A.C.R.A.F. S.P.A.*

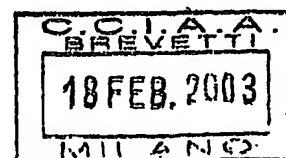
\*\*\*\*\*

La presente invenzione riguarda indazolammidi dotate di attività analgesica, un metodo per prepararle ed una composizione farmaceutica che le contiene.

Il dolore cronico è molto diffuso. In media ne soffre circa il 20% della popolazione adulta. Questa tipologia di dolore è generalmente associata a lesioni croniche e/o processi degenerativi. Tipici esempi di patologie caratterizzate da dolore cronico sono l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, le neuropatie, etc. [Ashbum MA, Staats PS, Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

I farmaci analgesici attualmente utilizzati appartengono fondamentalmente a due classi: gli antiinfiammatori non steroidei (FANS), che combinano l'attività analgesica e quella antiinfiammatoria, e gli analgesici oppioidi. Queste classi costituiscono le basi per la "scala analgesica" a tre gradini suggerita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità per il trattamento farmacologico del dolore [Textbook of pain. Fourth edition. P.D.Wall and R.Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999].

Il dolore cronico è spesso debilitante ed è causa di perdita di capacità lavorativa e di scarsa qualità di vita. Ne conseguono, quindi, anche danni economici e sociali. Inoltre, esiste un significativo numero di pazienti la cui con-

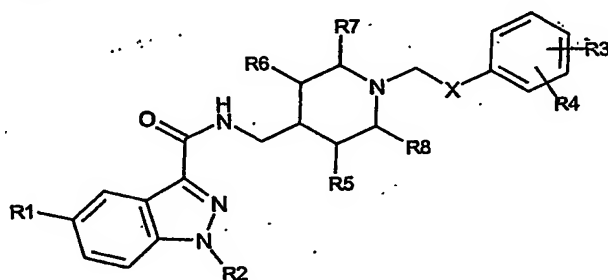


dizione di dolore non trova ancora un adeguato trattamento [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002 Nov;5 Suppl:1062-7].

I numerosi sforzi della ricerca rivolti ad individuare un adatto composto analgesico non hanno ancora dato risultati apprezzabili.

Ora è stato sorprendentemente trovato che tali proprietà sono possedute da una nuova famiglia di indazolammidi.

In un suo primo aspetto, la presente invenzione riguarda, quindi, un'indazolammide di formula I:



(I)

dove

X è un gruppo  $\text{NHC(O)}$  o  $\text{C(O)NH}$ ,

R1 è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo amminocarbonil, acetilammino, solfonilmetil, amminosolfonilmetil,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato, o  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R2 è un atomo d'idrogeno od un gruppo  $\text{C}_{1-6}$  alchil lineare o ramificato, od un gruppo aril( $\text{C}_{1-3}$ )alchil dove i suddetti gruppi sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente atomi d'alogeno,  $\text{C}_{1-3}$  alchil e  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R3 ed R4, uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo ammino, nitro, idrossi,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato,  $\text{C}_{1-3}$  alcossi, di( $\text{C}_{1-3}$ )alchilammino, acetilammino o  $\text{O-(C}_{1-3}\text{)alchilfenile}$ , oppure R3 ed R4,

insieme, formano un anello avente da 5 a 7 membri in cui 1 o 2 di detti membri possono essere un eteroatomo scelto fra N, S e O, R5, R6, R7 ed R8, uguali o diversi tra loro, sono H o metile; ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili.

Significati preferiti di R1 sono H, metile e metossi.

Significati preferiti di R2 sono H, metile ed isopropile.

Significati preferiti di R3 sono H, metile, idrossi, ammino e dimetilammino.

Significati preferiti di R4 sono H, metile ed idrossi.

Significato preferito di R5, R6, R7 ed R8 è H.

L'attività analgesica dei composti di formula (I) è stata evidenziata mediante due modelli sperimentali nel ratto: l'iperalgesia meccanica indotta da CFA e l'iperalgesia meccanica in neuropatia diabetica indotta da streptozotocina.

Come è noto al tecnico del ramo, i suddetti modelli sperimentali possono essere considerati predittivi dell'attività nell'uomo.

L'iperalgesia indotta da CFA rappresenta una sindrome caratterizzata dall'attivazione di circuiti deputati al controllo della risposta infiammatoria e associata alla comparsa di condizioni che interferiscono con la percezione del dolore. L'iniezione di CFA, infatti, è capace di indurre perifericamente la liberazione di quella "zuppa infiammatoria" (mediatori della risposta infiammatoria ed agenti algogeni) responsabile del danno locale e centralmente, a livello del midollo spinale, modifiche biochimiche che sostengono l'amplificazione della percezione del dolore. Notoriamente, questo modello costituisce un valido strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trat-



tamento del dolore infiammatorio nell'uomo e, in particolare, nel controllo di condizioni quali l'iperalgnesia e l'allodinia.

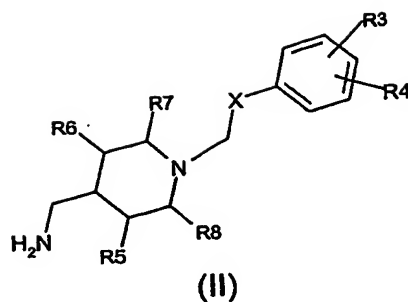
Tipici esempi di patologie umane caratterizzate da questo tipo di dolore associato a processi infiammatori degenerativi sono l'artrite reumatoide e l'osteoartrite.

A sua volta, la neuropatia diabetica indotta da streptozotocina nel ratto rappresenta una sindrome insulino-dipendente caratterizzata da una concomitante diminuzione della velocità di conduzione dei nervi motori e sensoriali e la comparsa di una serie di anomalie nella percezione del dolore. Notoriamente, questo modello sperimentale costituisce un utile strumento per lo studio di farmaci da impiegare nel trattamento del dolore neuropatico nell'uomo. In particolare il modello rappresenta un valido esempio di una folta schiera di dolori neuropatici caratterizzati da fenomeni quali l'iperalgnesia e l'allodinia conseguenti a lesioni primarie o disfunzioni del sistema nervoso. Tipici esempi di patologie umane caratterizzate da questo tipo di disfunzioni e dalla presenza di dolore neuropatico sono il diabete, il cancro, le immunodeficienze, i traumi, le ischemie, la sclerosi multipla, le sciatalgie, le nevralgie del trigemino e le sindromi post-erpetiche.

In un suo secondo aspetto, la presente invenzione riguarda un procedimento per preparare i composti di formula (I) ed i suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili, caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

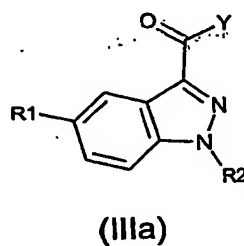
a) condensazione di un'ammina di formula (II)





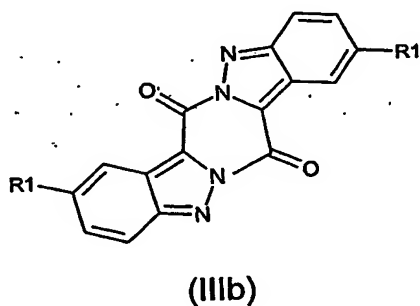
dove

X, R3, R4, R5, R6, R7 ed R8 hanno i significati sopra indicati,  
con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIa)



dove

R1 e R2 hanno i significati sopra indicati, ed  
Y è un atomo di Cl o Br, od un gruppo OR o OC(O)R, dove R è un alchile  
a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio,  
o di formula (IIIb)



dove

R1 ha i significati sopra indicati,  
a dare l'indazolammide di formula (I), e

b) eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolammide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

L'ammina di formula (II) può essere ottenuta secondo metodi convenzionali. Per esempio, mediante alchilazione dell'isonipecotammide con un adatto alogenuro e successiva riduzione dell'ammide ad ammina primaria (WO 9807728) oppure mediante protezione dell'ammino metil piperidina con benzaldeide (Synthetic Communications 22(16), 2357-2360, 1992), alchilazione con un adatto alogenuro e deprotezione.

L'intermedio di formula (II) in cui X, R3, R4, R5, R6, R7 ed R8 hanno i significati sopra indicati, è nuovo.

In un suo terzo aspetto la presente invenzione riguarda, quindi, un intermedio di formula (II) in cui X, R3, R4, R5, R6, R7 ed R8 hanno i significati sopra indicati.

Anche gli indazoli di formula (IIIa) e (IIIb) possono essere ottenuti secondo metodi convenzionali. Per esempio, i composti di formula (IIIa) in cui Y è cloro possono essere ottenuti con cloruro di tionile dall'acido corrispondente (J. Med. Chem, 1976, Vol. 19 (6), pag. 778-783), mentre i composti di formula (IIIa) in cui Y è OR o OC(O)R possono essere ottenuti mediante note reazioni di esterificazione o di formazione di anidridi miste (R.C. Larok, Comprehensive organic transformations, VCH, pag. 965-966). A loro volta i composti di formula (IIIb) possono essere ottenuti secondo J.O.C. 1958, Vol. 23 pag. 621.

In una forma di realizzazione del procedimento della presente invenzione, la fase (a) viene condotta facendo reagire un composto di formula (II) con un

composto di formula (IIIa) in cui Y è cloro con un composto di formula (IIIb) in presenza di un adatto diluente ad una temperatura compresa nell'intervallo tra 0 e 140°C per un tempo compreso nell'intervallo tra 0,5 e 20 ore.

Preferibilmente, la temperatura di reazione è compresa nell'intervallo tra 15 e 40°C. Vantaggiosamente, il tempo di reazione va da 1 a 14 ore.

Preferibilmente il diluente è aprotico, polare o apolare. Ancor più preferibilmente è aprotico apolare. Esempi di adatti diluenti aprotici apolari sono gli idrocarburi aromatici quale, ad esempio, il toluene. Esempi di adatti diluenti aprotici polari sono la dimetil formammide ed il diclorometano.

Nella forma di realizzazione in cui si utilizza un composto di formula (IIIa), in cui Y è Cl o Br, la suddetta fase (a) può essere condotta in presenza di un accettore, organico od inorganico, di acidi.

Esempi di adatti accettori organici di acidi sono la piridina, la trietilammina e simili. Esempi di adatti accettori inorganici di acidi sono i carbonati ed i bicarbonati alcalini.

Secondo il procedimento della presente invenzione, nella fase b) l'aggiunta di un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile ad una indazolammide di formula (I), ottenuta nella fase a), viene preferibilmente preceduta da una fase di isolamento di detta indazolammide.

Tipici esempi di acidi farmaceuticamente accettabili sono: ossalico, maleico, metansolfonico, paratoluensolfonico, succinico, citrico, tartarico, lattico, cloridrico, fosforico, solforico.

In un suo quarto aspetto, la presente invenzione riguarda una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un composto di for-

mula (I), o di un suo sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile, ed almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

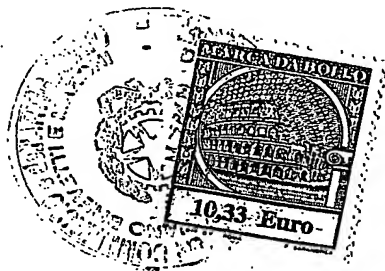
Tipico esempio di stato patologico che può trarre giovamento dal trattamento con una composizione farmaceutica secondo la presente invenzione è il dolore cronico. Tipicamente tale dolore cronico è riconducibile a lesioni croniche o a processi degenerativi come, ad esempio, l'artrite reumatoide, l'osteoartrite, la fibromialgia, il dolore oncologico, il dolore neuropatico e simili.

Preferibilmente, le composizioni farmaceutiche della presente invenzione vengono preparate sotto forma di adatte forme di dosaggio.

Esempi di adatte forme di dosaggio sono le compresse, le capsule, le compresse rivestite, i granuli, le soluzioni e gli sciroppi per somministrazione orale; le creme, gli unguenti ed i cerotti medicati per somministrazione topica; le supposte per somministrazione rettale e le soluzioni sterili per somministrazione per via iniettabile, aerosolica od oftalmica.

Vantaggiosamente, tali forme di dosaggio saranno formulate in modo tale da assicurare un rilascio controllato nel tempo del composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile. Infatti, a seconda del tipo di terapia, il tempo di rilascio richiesto può essere molto breve, normale o protratto.

Le forme di dosaggio possono anche contenere altri ingredienti tradizionali come: conservanti, stabilizzanti, tensioattivi, tamponi, sali per regolare la pressione osmotica, emulsionanti, dolcificanti, coloranti, aromi e simili.



Inoltre, se richiesto da particolari terapie, la composizione farmaceutica della presente invenzione può contenere altri ingredienti farmacologicamente attivi la cui somministrazione contemporanea sia utile.

La quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione può variare entro un ampio intervallo in funzione di fattori noti come, per esempio, il tipo di malattia da trattare, la severità della malattia, il peso corporeo del paziente, la forma di dosaggio, la via di somministrazione prescelta, il numero di somministrazioni giornaliere e l'efficacia del composto di formula (I) prescelto. Tuttavia, la quantità ottimale può essere determinata dal tecnico del ramo in modo facile e routinario.

Tipicamente, la quantità di composto di formula (I) o di un suo sale con un acido farmaceuticamente accettabile nella composizione farmaceutica della presente invenzione sarà tale da assicurare un livello di somministrazione compreso fra 0,001 e 100 mg/Kg/giorno. Ancor più preferibilmente, fra 0,1 e 10 mg/Kg/giorno.

Le forme di dosaggio della composizione farmaceutica della presente invenzione possono essere preparate secondo tecniche ben note al chimico farmaceutico che comprendono la miscelazione, la granulazione, la compressione, la dissoluzione, la sterilizzazione e simili.

Valgano i seguenti esempi ad illustrare l'invenzione senza, tuttavia, limitarla.

Negli esempi che seguono i sostituenti sull'anello aromatico (R3 e R4) sono indicati con la numerazione posta in grassetto.

#### ESEMPIO 1

2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-fenilacetammide dicloridrato (AF3R279)(Composto II:  $R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $X=C(O)NH$ )a) N-esaidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenammina

Ad una soluzione di 4-amminometilpiperidina (13,7 g; 0,12 moli) in toluene (50 ml) è stata aggiunta, goccia a goccia, benzaldeide (12,7 g; 0,12 moli).

La soluzione così ottenuta è stata lasciata sotto agitazione a temperatura ambiente. Dopo 3h il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo è stato ripreso due volte con toluene (50 ml x 2).

È stata così ottenuta N-esaidro-4-piridinilmetil-N-fenilmetilidenammina (25

g) che è stata utilizzata senza ulteriori purificazioni.

b) 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-fenilacetammide

Il prodotto preparato come descritto nella precedente fase a) (26,3 g; 0,13 moli) è stato sciolto in etanolo assoluto (100 ml) ed aggiunto ad una sospensione contenente N-2-cloroacetilanilina (22,4 g; 0,13 moli), preparata come descritto in Beilstein (I) Syst. No 1607, pag 243, e carbonato di potassio anidro (33 g; 0,24 moli) in etanolo assoluto (250 ml).

La sospensione così ottenuta è stata fatta bollire a refluxo per 16 ore. La miscela di reazione è stata lasciata raffreddare a temperatura ambiente e filtrata. Il filtrato è stato evaporato a pressione ridotta ed il residuo così ottenuto è stato sospeso in HCl 3N (90 ml) e lasciato sotto agitazione a temperatura ambiente per 2 ore.

La soluzione è stata trasferita in imbuto separatore e la fase acquosa acida è stata lavata 4 volte con acetato di etile (50 ml x 4). La fase acquosa è stata alcalinizzata a pH 13 con NaOH 6N ed estratta con diclorometano (80 ml). La fase organica è stata seccata su  $Na_2SO_4$  ed il solvente è stato rimos-

so per evaporazione a pressione ridotta a dare 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-fenilacetammide (10 g).

c) 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-fenilacetammide dicloridrato

Il prodotto preparato come descritto nella precedente fase b) (4 g) è stato trasformato nel corrispondente dicloridrato mediante dissoluzione in etanolo (60 ml), aggiunta di etanolo cloridrico (5 ml) e cristallizzazione da etanolo 95°.

È stato così ottenuto 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-fenilacetammide dicloridrato (3,5 g).

p.f.: 288°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $C_{14}H_{21}N_3O \cdot 2HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Trovato %	49,73	7,55	12,21
Calcolato %	49,71	7,45	12,42

$^1H$ -NMR( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,44-1,70 (m, 2H); 1,71-2,20 (m, 3H); 2,77 (s, 2H); 3,04-3,26 (m, 4H); 4,18 (s, 2H) 7,12 (t, J=7 Hz, 1H); 7,35 (t, J=7 Hz, 2H); 7,66 (d, J=7 Hz, 2H); 8,33 (s broad, 3H); 10,18 (s, 1H); 11,07 (s, 1H)

ESEMPIO 2

N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R172)

(Composto I:  $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=i-C_3H_7$ ,  $X=C(O)NH$ )

Ad una sospensione del prodotto preparato come descritto nell'Esempio 1b) (19,5 g; 0,079 moli) in toluene (300 ml) è stato aggiunto, a porzioni, il cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossilico (17,5 g; 0,079 moli) preparato come descritto in EP-A-0 975 623.



La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Poi, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso con NaOH 1N (100 ml) e diclorometano (100 ml) e trasferito in un imbuto separatore.

La fase organica è stata separata ed anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Poi, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo così ottenuto (20 g) è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela esano:etile acetato = 7:3.

Il prodotto ottenuto è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e cristallizzazione da una miscela di acetato di etile:etanolo assoluto 9:1.

È stato così ottenuto il prodotto desiderato (12,8 g).

p.f.: 201-202°C (dec.)

### Analisi elementare

Per  $C_{25}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$ 

	C	H	N
Trovato %	63,83	6,74	14,75
Calcolato %	63,89	6,86	14,90

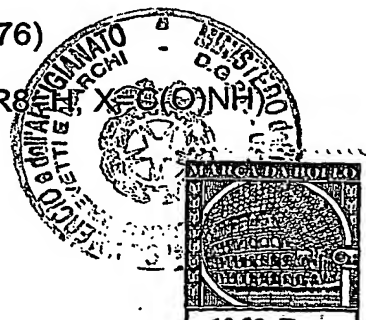
<sup>1</sup>H-NMR(δ,DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 (d, J=7 Hz, 6H); 1,50-2,10 (m, 5H); 3,00-3,70 (m, 6H); 4,16 (s, 2H); 5,08 (eptetto, J=7 Hz, 1H); 7,11 (t, J=7 Hz, 1H); 7,20-7,50 (m, 4H); 7,66 (d, J=8 Hz, 2H); 7,79 (d, J=8 Hz, 1H); 8,18 (d, J=8 Hz, 1H); 8,37 (t, J=6 Hz, 1H); 10,03 (s broad, 1H); 11,04 (s, 1H).

### ESEMPIO 3

N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-car-

**bossammide tosilato (AF3R276)**

(Composto I:  $R_1=R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8$ )



Ad una sospensione di 7H,14H-indazolo[2',3':4,5]pirazino[1,2-b]indazolo-7,14-dione (3,7 g; 0.013 moli), preparato come descritto in J.O.C. 1958, Vol. 23 pag. 621, in toluene (30 ml) è stata aggiunta, mediante imbuto gocciolato-  
re, una soluzione del prodotto preparato come descritto nell'Esempio 1b) (5,7 g; 0,026 moli) in diclorometano (30 ml).

Dopo agitazione a temperatura ambiente per 18 ore, la miscela di reazione è stata trasferita in un imbuto separatore. È stato aggiunto diclorometano (30 ml) e la fase organica è stata lavata con NaOH 1N. La fase organica è stata separata ed anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Poi, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta ed il prodotto così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente tosilato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di una quantità stechiometrica di acido p-toluensolfonico e ricristallizzazione da etanolo 95°.

È stato così ottenuto il prodotto desiderato (4,3 g).

p.f.: 215,5-217,5°C

Analisi elementare

Per  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S} \cdot 1/2 \text{H}_2\text{O}$

	C	H	N
Trovato %	60,71	5,92	12,24
Calcolato %	60,82	5,98	12,23

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-d}_6)$ : 1,48-1,73 (m, 2H); 1,77-2,10 (m, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,93-3,65 (m, 6H); 4,10 (s, 2H); 7,07-7,67 (m, 12H); 8,18 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 8,53 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 9,63 (s broad, 1H); 10,52 (s, 1H); 13,57 (s, 1H).

#### ESEMPIO 4

$\text{N}_3-((1-(2\text{-oxo-2-(fenilammino)etil)-4\text{-piperidinil)metil})-1\text{-benzil-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R277)}$

(Composto I:  $R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=C_6H_5CH_2$ ,  $X=C(O)NH$ )

a) cloruro dell'acido 1-benzil-1H-indazol-3-carbossilico

Ad una sospensione di acido 1-benzil-1H-indazol-3-carbossilico (6,5 g; 0,026 moli), preparato come descritto in J. Med. Chem., 1976, Vol. 19 (6), pag. 778-783, in toluene (65 ml) è stato aggiunto cloruro di tionile (5,6 ml; 0,077 moli) e la miscela di reazione è stata scaldata a refluxo per 2 ore. Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta e ripreso 2 volte con toluene (50 ml x 2) a dare il prodotto desiderato (7 g) che viene utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

b) N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-benzil-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato

Lavorando in modo simile a come descritto nell'Esempio 2, il prodotto preparato come descritto nell'Esempio 4a) (8,2 g; 0,030 moli) è stato fatto reagire con il prodotto preparato come descritto nell'Esempio 1b) (7,5 g; 0,030 moli) ed il prodotto di reazione è stato trasformato nel corrispondente cloridrato.

È stato così ottenuto il prodotto desiderato (4,5 g).

p.f.: 196-198°C

Analisi elementare

Per  $C_{29}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

	C	H	N
Trovato %	66,19	6,28	13,24
Calcolato %	66,09	6,31	13,29

$^1H$ -NMR( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,64-2,40 (m, 5H); 3,10-3,77 (m, 6H); 4,13 (s, 2H); 5,58 (s, 1H); 7,00-7,40 (m, 13H); 7,74 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 8,34 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 10,88 (s, 1H); 11,26 (s broad, 1H)

ESEMPIO 5

N3-((1-(2-oxo-2-((4-((fenilmetil)ossi)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide (AF3R331)

(Composto I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=4-OCH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>,

X=C(O)NH)

a) N1-(4-((fenilmetil)ossi)fenil)-2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)etanammide cloridrato

Il prodotto preparato come descritto nell'Esempio 1a) (68 g; 0,34 moli) è stato fatto reagire con N1-(4-((fenilmetil)ossi)fenil)-2-cloroetanammide (93,7g; 0,34moli), preparata come descritto in Indian J. Appl. Chem. 1967, Vol. 30(3-4), pagg. 91-95, lavorando in modo simile a come descritto nell'Esempio 1b).

Il residuo oleoso (120 g) così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela cloroformio:metanolo:ammoniacale=10:4:1.

È stata così ottenuta N1-(4-((fenilmetil)ossi)fenil)2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)etanammide (70 g) base che è stata trasformata nel corrispondente dicloridrato mediante dissoluzione in etanolo, aggiunta di etanolo cloridrico e cristallizzazione da etanolo assoluto a dare 65 g del prodotto desiderato.

Analisi elementare:

Per C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2HCl

	C	H	N
Trovato %	58,88	6,75	9,55
Calcolato %	59,16	6,86	9,85

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-}d_6)$ : 1,45-1,70 (m, 2H); 1,70-2,20 (m, 3H); 2,72 (s, 2H); 3,02-3,68 (m, 4H); 4,12 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 7,00 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 7,26-7,48 (m, 5H); 8,56 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,27 (s, 3H); 10,14 (s, 1H); 10,92 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-oxo-2-((4-((fenilmetil)ossi)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide

Ad una sospensione di N1-(4-((fenilmetil)ossi)fenil)-2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)etanammide, preparata come descritto nell'Esempio 5a) (49,5 g; 0,14 moli), in toluene (500 ml) è stato aggiunto, a porzioni, il cloruro dell'acido 1-1-metiletil-1H-indazol-3-carbossilico (31,1 g; 0,14 moli), preparato come descritto in EP-A-0 975 623.

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore, dopo di che è stata filtrata. Il solido così ottenuto è stato ripreso con NaOH 2N e diclorometano. La miscela è stata trasferita in imbuto separatore. La fase organica è stata separata ed anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo così ottenuto (75 g) è stato cristallizzato 2 volte da isopropanolo a dare 56 g del prodotto desiderato.

p.f.: 113-115°C

Analisi elementare

Per  $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3$

	C	H	N
Trovato %	71,03	7,19	12,95
Calcolato %	71,22	6,91	12,98

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-}d_6)$ : 1,24-1,44 (m, 2H); 1,54 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,48-1,78 (m, 3H); 2,10 (t,  $J=11$  Hz, 2H); 2,87 (d,  $J=11$  Hz, 2H); 3,05 (s, 2H); 3,24 (t,  $J=6$  Hz, 2H); 5,07 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,96 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 7,20-



7,48 (m, 7H); 7,54 (d, J=9 Hz, 2H); 7,78 (d, J=9 Hz, 1H); 8,19 (d, J=8 Hz, 1H); 8,23 (t, J=6 Hz, 1H); 9,52 (s, 1H).

### ESEMPIO 6

N3-((1-(2-((4-idrossifenil)ammino)-2-oxoetil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R278)

(Composto I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=4-OH, X=C(O)NH)

Una soluzione del prodotto preparato come descritto nell'Esempio 5 (36,5 g; 0,068 moli) in etanolo 95° (1000 ml) è stata idrogenata su Pd-C 10% (3,65 g) a 40 psi per 5 ore. La miscela di reazione è stata quindi filtrata ed il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta.

Il prodotto così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in etanolo assoluto, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione con etanolo assoluto, a dare 20 g del prodotto desiderato.

p.f.: 277°C (dec.)

Analisi elementare

Per C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>-HCl

	C	H	N
Trovato %	61,76	6,76	14,44
Calcolato %	61,78	6,64	14,41

<sup>1</sup>H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 (d, J=7 Hz, 6H); 1,46-1,75 (m, 2H); 1,75-2,10 (m, 3H); 2,95-3,64 (m, 6H); 4,07 (s, 2H); 5,08 (eptetto, J=7 Hz, 1H); 6,75 (d, J=9 Hz, 2H); 7,20-7,31 (m, 1H); 7,35-7,49 (m, 3H); 7,79 (d, J=9 Hz, 1H); 8,17(dt, J=8;1 Hz, 1H); 8,36 (t, J=6 Hz, 1H); 9,37 (s, 1H); 9,89 (s broad, 1H); 10,62 (s, 1H).

ESEMPIO 7

N3-((1-(2-oxo-2-((4-nitrofenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide (AF3R335)

(Composto I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2= i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=4-NO<sub>2</sub>,

X=C(O)NH)

a) 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-(4-nitrofenil)acetammide

Il prodotto preparato come descritto nell'Esempio 1a) (28 g; 0,14 moli) è stato fatto reagire con N1-(4-nitrofenil)-2-cloroetanammide (30 g; 0,14 moli) lavorando in modo analogo a come descritto nell'Esempio 1b).

È stato così ottenuto un residuo oleoso (20 g) che è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela cloroformio:metanolo:ammoniaca=10:4:1 a dare 15 g del prodotto desiderato.

Analisi elementare

Per C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

	C	H	N
Trovato %	57,23	7,00	18,98
Calcolato %	57,52	6,90	19,16

<sup>1</sup>H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 1,20-1,40 (m, 2H); 1,48-1,78 (m, 3H); 2,17 (t, J=12 Hz, 2H); 2,72 (d, J=7 Hz, 2H); 2,89 (d, J=12 Hz, 2H); 3,21 (s, 2H); 7,90 (d, J=9 Hz, 2H); 8,23 (d, J=9 Hz, 2H).

b) N3-((1-(2-oxo-2-((4-nitrofenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide

Ad una sospensione del prodotto preparato secondo l'Esempio 7a) (4,07 g, 0,014 moli) in toluene (300 ml) è stato aggiunto a porzioni del cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossilico (3,1 g; 0,013 moli), preparato come descritto in EP-A-0 975 623.

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Poi, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso con NaOH 1N e diclorometano. La miscela è stata trasferita in imbuto separatore. La fase organica è stata separata ed anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con etile acetato, a dare 2,8 g del prodotto desiderato.

#### Analisi elementare

Per  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_6\text{O}_4$

	C	H	N
Trovato %	62,62	6,38	17,33
Calcolato %	62,75	6,32	17,56

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 1,36-1,55 (m, 2H); 1,61 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,66-1,98 (m, 3H); 2,32 (td,  $J=12; 2$  Hz, 2H); 2,95 (d,  $J=12$  Hz, 2H); 3,13 (s, 2H); 3,46 (t,  $J=7$  Hz, 2H); 4,89 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 7,19 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 7,23-7,30 (m, 1H); 7,35-7,50 (m, 2H); 7,75 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,21 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,38 (dt,  $J=8; 1$  Hz, 1H); 9,60 (s, 1H).

#### ESEMPIO 8

5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R295)

(Composto I:  $\text{R}_1=\text{CH}_3$ ;  $\text{R}_2=\text{R}_3=\text{R}_4=\text{R}_5=\text{R}_6=\text{R}_7=\text{R}_8=\text{H}$ ,  $\text{X}=\text{C}(\text{O})\text{NH}$ )

a) 2,9-dimetil-7H,14H-indazolo[2',3':4,5]pirazino[1,2-b]indazolo-7,14-dione

Ad una sospensione di acido 5-metil-1H-indazol-3-carbossilico (12,2 g; 0,056 moli) preparato come descritto in J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1 (5) 239-241, in toluene (130 ml) è stato aggiunto cloruro di tionile (11 ml; 0,151 moli) e la miscela di reazione è stata scaldata a riflusso per 4 ore. Il



solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta ed il residuo è stato ripreso 2 volte con toluene a dare 12 g del prodotto desiderato.

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{CDCl}_3)$ : 2,54 (d,  $J=1$  Hz, 6H); 7,35 (dd,  $J=9;2$  Hz, 2H); 7,85(d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,01 (m, 1H).

b) 5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato

Il prodotto preparato secondo l'Esempio 1b) (4,5 g 0,018 moli) ed il prodotto preparato secondo l'Esempio 8a) (2,8 g; 0,009 moli) sono stati fatti reagire in modo simile a come descritto nell'Esempio 3.

Sono stati così ottenuti 3,8 g di 5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide che è stata trasformata nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da una miscela acetato di etile:etanolo= 95:5 a dare 2,7 g del prodotto desiderato.

p.f.: 252°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{-HCl}$

	C	H	N
Trovato %	62,62	6,38	15,70
Calcolato %	62,51	6,39	15,85

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-}d_6)$ : 1,50-1,72 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,96-3,64 (m, 6H); 4,13 (s, 2H); 7,12 (t,  $J=7$  Hz, 1H); 7,24 (dd  $J=9;1,5$  Hz, 1H); 7,36 (t,  $J=7$  Hz, 2H); 7,50 (d,  $J=9$  Hz, 1H); 7,62(d,  $J=7$  Hz, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,46 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 9,86 (s broad, 1H); 10,52 (s, 1H); 13,51 (s, 1H).



ESEMPIO 9

5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato (AF3R299).

(Composto I: R1=CH<sub>3</sub>, R2= i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

a) estere isopropilico dell'acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Ad una sospensione di acido 5-metil-1H-indazol-3-carbossilico (30 g; 0,17 moli) preparato come descritto in J. Heterocyclic Chem. 1964, Vol. 1 (5) 239-241, in dimetilformamide (450 ml) è stata aggiunta una sospensione di idruro di sodio al 60% in olio minerale (17,1 g; 0,43 moli) e la miscela di reazione è stata scaldata a 70°C. Dopo 30 minuti è stato aggiunto l'isopropil bromuro (48 ml, 0,51 moli).

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione per 6 ore a 70°C. Dopo raffreddamento è stata aggiunta acqua. La miscela di reazione è stata travasata in un imbuto separatore, estratta con dietiletere. La fase organica è stata lavata con acqua saturata di bicarbonato di sodio ed, infine, il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta.

Sono stati così ottenuti 20 g di un olio che è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela esano:etile acetato= 7:3, a dare 12 g del prodotto desiderato.

<sup>1</sup>H-NMR(δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (d, J=6 Hz, 6H); 1,64 (d J=7 Hz, 6H); 2,50 (d, J=1 Hz, 3H); 4,92 (eptetto, J=7 Hz, 1H); 5,39 (eptetto, J=6 Hz, 1H); 7,23 (dd, J=9;1 Hz, 1H); 7,40 (d, J=9 Hz, 1H); 7,95 (quintetto, J=1 Hz, 1H).

b) acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Una sospensione del prodotto preparato secondo l'Esempio 9a) (8 g, 0,03 moli) in NaOH 1M (42 ml) è stata scaldata a refluxo per 3 ore. È stata quindi versata in acqua, acidificata con HCl 2M ed estratta con diclorometano. Dopo evaporazione del solvente a pressione ridotta, sono stati ottenuti 7 g del prodotto desiderato.

<sup>1</sup>H-NMR( $\delta$ , CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (d J=7 Hz, 6H); 2,44 (s, 3H); 4,88 (eptetto, J=7 Hz, 1H); 7,19 (d, J=9 Hz, 1H); 7,34 (d, J=9 Hz, 1H); 7,97 (s, 1H); 9,32 (s broad, 1H).

c) cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-5-metil-1H-indazol-3-carbossilico

Il prodotto preparato secondo l'Esempio 9a) (12,2 g; 0,056 moli) è stato clorurato in modo simile a come descritto nell'Esempio 4a).

Sono stati così ottenuti 13,3 g del prodotto desiderato che è stato utilizzato tal quale senza ulteriori purificazioni.

d) 5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide cloridrato

Ad una sospensione del prodotto preparato secondo l'Esempio 9c) (2,9 g; 0,012 moli) in toluene (60 ml) è stato aggiunto il prodotto preparato secondo l'Esempio 1b) (3 g; 0,012 moli).

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore dopo di che il solvente è stato rimosso a pressione ridotta. Il residuo è stato ripreso con NaOH 2N e diclorometano. La miscela è stata trasferita in un imbuto separatore. La fase organica è stata separata ed anidrificata su Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto (4 g) è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela cloroformio:metanolo=97:3. Il prodotto ottenu-

to è stato trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e cristallizzazione da etanolo assoluto, a dare 2,3 g del prodotto desiderato.

p.f.: 241°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $C_{26}H_{33}N_5O_2 \cdot HCl$

	C	H	N
Trovato %	64,69	7,09	14,44
Calcolato %	64,52	7,08	14,47

$^1H$ -NMR( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,59 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,78-2,25 (m, 5H); 2,47 (s, 3H); 3,06-3,27 (m, 2H); 3,41 (t,  $J=6$  Hz, 2H); 3,56-3,77 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,83 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 7,06-7,39 (m, 6H) 7,76 (d  $J=8$  Hz, 2H); 8,12 (s, 1H); 10,91 (s, 1H); 11,79 (s broad, 1H).

#### ESEMPIO 10

N3-((1-(2-oxo-2-((4-(dimetilammino)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil) metil)-1-

(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide dicloridrato (AF3R301)

(Composto I:  $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=i-C_3H_7$ ,  $R_3=4-N(CH_3)_2$ ,

$X=C(O)NH$ )

a) 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-(4-(dimetilammino)fenil)acetammi de

Il prodotto preparato secondo l'esempio 1a) (25 g; 0,12 moli) è stato fatto reagire con N1-(4-(dimetilammino)fenil)-2-cloroetanammide (25,5 g; 0,12 moli) in modo simile a come descritto nell'Esempio 1b).

Sono stati ottenuti 36 g di un residuo oleoso che è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con una miscela cloroformio:metanolo:ammoniaca=10:4:1 a dare 25 g del prodotto desiderato.

Analisi elementare:

Per  $C_{16}H_{26}N_4O$ 

	C	H	N
Trovato %	66,53	9,30	18,97
Calcolato %	66,17	9,02	19,29

$^1H$ -NMR( $\delta$ , DMSO- $d_6$ + $D_2O$ ): 1,18-1,50 (m, 2H); 1,55-1,78 (m, 3H); 2,15 2,35 (m, 2H); 2,80-3,10 (m, 10H); 3,34 (s, 2H); 6,67 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 7,39 (d,  $J=9$  Hz, 2H).

b) N3-((1-(2-oxo-2-((4-(dimetilammino)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil) metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide dicloridrato

Lavorando in modo analogo a come descritto nell'Esempio 2, il prodotto preparato secondo l'Esempio 10a) (6,4 g; 0,022 moli) è stato fatto reagire con il cloruro dell'acido 1-1-metiletil-1H-indazol-3-carbossilico (4,9 g; 0,022 moli) ed il prodotto di reazione è stato trasformato nel corrispondente cloridrato.

Sono stati così ottenuti 4,2 g del prodotto desiderato.

p.f.: 203°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $C_{26}H_{36}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$ 

	C	H	N
Trovato %	57,18	7,17	14,68
Calcolato %	57,14	7,10	14,81

$^1H$ -NMR( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,61 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,78-2,30 (m, 5H); 3,16 (s, 6H); 3,00-3,90 (m, 6H); 4,31 (s, 2H); 4,90 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 7,25 (t,  $J=8$  Hz, 1H); 7,35-7,46 (m, 2H); 7,49 (d  $J=9$  Hz, 1H); 7,70 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 7,86 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,30 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 10,65 (s broad, 2H); 11,55 (s, 1H).

### ESEMPIO 11



N3-((1-(2-oxo-2-((2,6-dimetilfenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide ossalato (AF3R305)

(Composto I: R1=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=2-CH<sub>3</sub> R4=6-CH<sub>3</sub>,



a) 2-(4-(amminometil)-1-piperidinil)-N-(2,6-dimetilfenil)acetammide dicloridrato

Il prodotto preparato secondo l'Esempio 1a) (32 g; 0,16 moli) è stato fatto reagire con N1-(2,6-dimetilfenil)-2-cloroetanammide (31,6 g; 0,16 moli) in modo analogo a come descritto nell'Esempio 1b).

Sono stati così ottenuti 54 g di un residuo che è stato cristallizzato da acetato di etile a dare 45 g del prodotto desiderato, che è stata trasformato nel corrispondente cloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e ricristallizzazione da etanolo 95° a dare 40 g del prodotto desiderato.

Analisi elementare

Per C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O-2HCl

	C	H	N
Trovato %	55,12	7,77	20,22
Calcolato %	55,17	7,81	20,36

<sup>1</sup>H-NMR(δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,43-1,71 (m, 2H); 1,73-2,06 (m, 3H); 2,18 (s, 6H); 2,71 (s, 2H); 3,05-3,66 (m, 4H); 4,25 (s, 2H); 7,10 (s, 3H); 8,35 (s broad, 3H); 10,19 (s broad, 1H); 10,33 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-oxo-2-((2,6-dimetilfenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide ossalato

Ad una sospensione del prodotto preparato come descritto nell'Esempio 11a), come base, (14,1 g; 0,051 moli) in toluene (200 ml) è stato aggiunto, a

porzioni, cloruro dell'acido 1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossilico (11,3 g; 0,051 moli), preparato come descritto in EP-A-0 975 623.

La miscela di reazione è stata tenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 6 ore. Dopo aver rimosso il solvente per evaporazione a pressione ridotta, il residuo è stato ripreso con NaOH 1N e diclorometano. La miscela è stata trasferita in un imbuto separatore. La fase organica è stata separata ed anidrificata su  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Il solvente è stato rimosso per evaporazione a pressione ridotta. Il residuo così ottenuto (20 g) è stato purificato mediante cromatografia flash eluendo con etile acetato. Il prodotto ottenuto è stato trasformato nel corrispondente ossalato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta della quantità stechiometrica di acido ossalico e cristallizzazione da etanolo 95°, a dare 7,8 g del prodotto desiderato.

p.f.: 214°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$

	C	H	N
Trovato %	63,09	6,80	12,73
Calcolato %	63,14	6,76	12,70

$^1\text{H-NMR}(\delta, \text{DMSO-d}_6)$ : 1,54 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,42-1,64 (m, 2H); 1,72-1,92 (m, 3H); 2,15 (s, 6H); 2,78 (t,  $J=12$  Hz, 2H); 3,17-3,40 (m, 4H); 3,81 (s, 2H); 5,08 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 6,20 (s broad, 2H); 7,09 (s, 3H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,38-7,48 (m, 1H); 7,79 (d  $J=9$  Hz, 1H); 8,17 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 8,31 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 9,68 (s, 1H).

#### ESEMPIO 12

$\text{N3-}((1-(2\text{-oxo-2-}((4\text{-amminofenil)ammino)etil)-4\text{-piperidinil)metil})-1-(1\text{-metiletil})-1\text{H-indazol-3-carbossammide dicloridrato (AF3R292)}$

(Composto I:  $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=I-C_3H_7$ ,  $R_3=4-NH_2$ ,  $X=C(O)NH$ )

Una soluzione del prodotto preparato secondo l'Esempio 7b) (1,4 g; 0,003 moli) in etanolo assoluto (50 ml) è stata idrogenata su Pd-C 10% (90 mg) a 40 psi per 3 ore. La miscela è stata quindi filtrata ed il filtrato è stato concentrato a pressione ridotta. Il prodotto così ottenuto è stato trasformato nel corrispondente dicloridrato mediante dissoluzione in acetato di etile, aggiunta di etanolo cloridrico e cristallizzazione da una miscela acetato di etile:etanolo= 95:5, a dare 0,7 g del prodotto desiderato.

p.f.: 252°C (dec.)

Analisi elementare

Per  $C_{25}H_{32}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Trovato %	55,70	6,52	15,44
Calcolato %	55,66	6,73	15,58

$^1H$ -NMR( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,55 (d,  $J=7$  Hz, 6H); 1,40-2,09 (m, 5H); 2,96-3,71 (m, 6H); 4,16 (s, 2H); 5,00 (eptetto,  $J=7$  Hz, 1H); 7,20-7,38 (m, 3H) 7,30-7,48 (m, 1H); 7,70 (d  $J=9$  Hz, 2H); 7,79 (d,  $J=9$  Hz, 2H); 8,17 (d,  $J=8$  Hz, 1H); 8,37 (t,  $J=6$  Hz, 1H); 10,03 (s broad, 4H); 11,17 (s, 1H).

### SAGGI

#### 1. Iperalgesia meccanica indotta da CFA nel ratto

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 150-200 g all'arrivo.

Mediante un analgesimetro, sono stati selezionati ratti con una soglia di risposta ad uno stimolo nocicettivo meccanico nell'intervallo da 150 a 180 g. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale



ritrae la zampa [Randall LO and Selitto JJ. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 1957; 111: 409-419].

L'iperalgesia è stata indotta mediante iniezione unilaterale di 150 µl di "Complete Freund's Adjuvant" (CFA) nella superficie plantare della zampa posteriore sinistra dell'animale [Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. J Neurophysiol 1999; 82(5): 2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32: 77-88].

I composti in esame sono stati saggiati (dose:  $10^{-5}$  moli/Kg) effettuando il test 23 ore dopo l'iniezione di CFA.

A 1h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame. Gli animali di controllo sono trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare i prodotti in esame. I risultati sono illustrati in Tabella 1.



Tabella 1 - Effetto su CFA

Trattamento	No. ratti	Soglia dolore (g) 1h dopo il trattamento
Veicolo	12	120 $\pm$ 6,1
AF3R172	12	175 $\pm$ 10,2
AF3R278	12	164 $\pm$ 10,2
AF3R301	12	151 $\pm$ 10,7
AF3R276	12	185 $\pm$ 15,9
AF3R277	12	170 $\pm$ 10,7
AF3R295	12	202 $\pm$ 17,0
AF3R299	12	167 $\pm$ 8,5
AF3R305	12	174 $\pm$ 8,4
AF3R292	12	154 $\pm$ 11,5
AF3R331	12	156 $\pm$ 8,7
AF3R335	12	168 $\pm$ 6,8

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 155  $\pm$  2.1 g

## 2. Iperalgesia meccanica in ratti con diabete indotto da streptozotocina

Sono stati utilizzati ratti CD maschi del peso 240-300 g all'arrivo.

La sindrome diabetica è stata indotta mediante singola iniezione intraperitoneale (i.p.) di 80 mg/kg di streptozotocina disciolta in soluzione fisiologica sterile [Courteix C, Eschali r A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim DJ, Campbell JE, Americ SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801:158-63].

Dopo almeno tre settimane dall'iniezione di streptozotocina sono stati selezionati ratti con un livello di glicemia  $\geq$  300 mg/dl e con una soglia di rispo-

sta ad uno stimolo nocicettivo meccanico  $\leq 120$  g. I livelli di glicemia sono stati misurati mediante un riflettometro utilizzando strisce reattive impregnate con glucosio-ossidasi. La soglia del dolore è stata misurata utilizzando un analgesimetro. Lo strumento consente, applicando un graduale aumento di pressione sulla zona dorsale della zampa posteriore sinistra del ratto, di registrare la risposta nocifensiva, espressa in grammi, corrispondente al momento in cui l'animale ritrae la zampa.

A 2h dal trattamento, è stata confrontata la soglia del dolore misurata in animali di controllo con quella misurata in animali trattati con il prodotto in esame (dose:  $10^{-5}$  mol/Kg).

Gli animali di controllo erano stati trattati con lo stesso veicolo (acqua) utilizzato per somministrare i prodotti in esame. I risultati sono illustrati in Tabella 2.

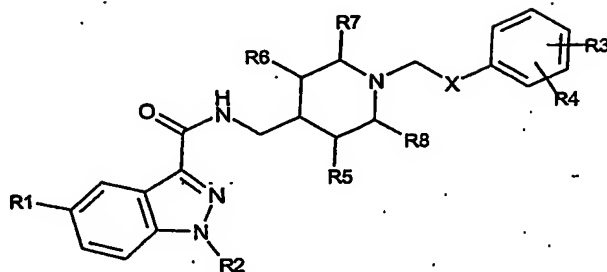
Tabella 2 - Effetto su neuropatia diabetica

Trattamento	No. ratti	Soglia dolore (g) 2h dopo il trattamento
Veicolo	8	114 $\pm$ 2,7
AF3R172	8	186 $\pm$ 13,0
AF3R278	8	240 $\pm$ 16,5
AF3R301	8	201 $\pm$ 13,8
AF3R276	8	210 $\pm$ 10,9
AF3R277	8	188 $\pm$ 11,0
AF3R295	8	212 $\pm$ 14,6
AF3R299	8	200 $\pm$ 10,7
AF3R305	8	189 $\pm$ 9,2
AF3R292	8	202 $\pm$ 8,7
AF3R331	8	192 $\pm$ 11,5
AF3R335	8	180 $\pm$ 13,0

Soglia del dolore di animali normali di pari peso/età = 240  $\pm$  8.7 g

## RIVENDICAZIONI

1. Un'indazolammide di formula I:



(I)

dove

X è un gruppo  $\text{NHC(O)}$  o  $\text{C(O)NH}$ ,

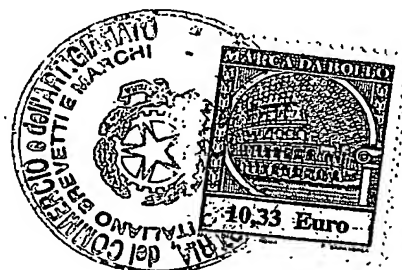
R1 è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo amminocarbonil, acetilammino, solfonilmetil, amminosolfonilmetil,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato, o  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R2 è un atomo d'idrogeno od un gruppo  $\text{C}_{1-6}$  alchil lineare o ramificato, od un gruppo aril( $\text{C}_{1-3}$ )alchil dove i suddetti gruppi sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente atomi d'alogeno,  $\text{C}_{1-3}$  alchil e  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R3 ed R4, uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo ammino, nitro, idrossi,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato,  $\text{C}_{1-3}$  alcossi, di( $\text{C}_{1-3}$ )alchilammino, acetilammino o  $\text{O-(C}_{1-3}\text{)alchilfenile}$ , oppure R3 ed R4, insieme, formano un anello avente da 5 a 7 membri in cui 1 o 2 di detti membri possono essere un eteroatomo scelto fra N, S e O,

R5, R6, R7 ed R8, uguali o diversi tra loro, sono H o metile;

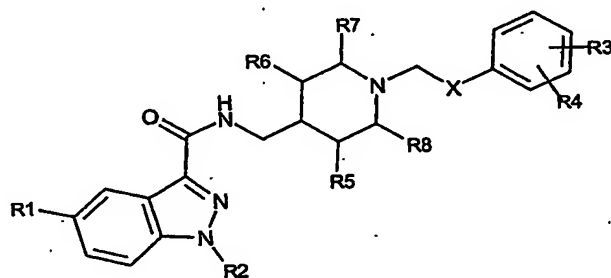
e suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili.



2. Un'indazolammide secondo la rivendicazione 1, caratterizzata dal fatto che R1 è H, metile o metossi.
3. Un'indazolammide secondo la rivendicazione 1 o 2, caratterizzata dal fatto che R2 è H, metile od isopropile.
4. Un'indazolammide secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3, caratterizzata dal fatto che R3 è H, metile, idrossi, ammino o dimetilammino.
5. Un'indazolammide secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 4, caratterizzata dal fatto che R4 è H, metile od idrossi.
6. Un'indazolammide secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, caratterizzata dal fatto R5, R6, R7 ed R8 sono H.
7. Un'indazolammide secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, caratterizzata dal fatto di essere un sale di addizione di un acido farmaceuticamente accettabile scelto dal gruppo comprendente acido ossalico, maleico, succinico, citrico, tartarico, lattico, metansolfonico, paratoluensolfonico, cloridrico, fosforico, solforico.
8. N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
9. Sale cloridrato del composto della precedente rivendicazione 8.
10. N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
11. Sale tosilato del composto della precedente rivendicazione 10.

12. N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-benzil-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
13. Sale cloridrato del composto della precedente rivendicazione 12.
14. N3-((1-(2-oxo-2-((4-((fenilmetil)ossi)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
15. N3-((1-(2-((4-idrossifenil)ammino)-2-oxoetil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
16. Sale cloridrato del composto della precedente rivendicazione 15.
17. N3-((1-(2-oxo-2-((4-nitrofenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
18. N3-((1-(2-oxo-2-((4-amminofenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
19. Sale dicloridrato del composto della precedente rivendicazione 18.
20. 5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
21. Sale cloridrato del composto della precedente rivendicazione 20.
22. 5-metil-N3-((1-(2-oxo-2-(fenilammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.

23. Sale cloridrato del composto della precedente rivendicazione 22.
24. N3-((1-(2-oxo-2-((4-(dimetilammino)fenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
25. Sale dicloridrato del composto della precedente rivendicazione 24.
26. N3-((1-(2-oxo-2-((2,6-dimetilfenil)ammino)etil)-4-piperidinil)metil)-1-(1-metiletil)-1H-indazol-3-carbossammide e suoi sali di addizione acida farmaceuticamente accettabili.
27. Sale ossalato del composto della precedente rivendicazione 26.
28. Un procedimento per preparare un'indazolammide di formula I:



(I)

dove

X è un gruppo  $\text{NHC(O)}$  o  $\text{C(O)NH}$ ,

R1 è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo aminocarbonil, acetilammino, solfonilmetil, amminosolfonilmetil,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato, o  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R2 è un atomo d'idrogeno od un gruppo  $\text{C}_{1-6}$  alchil lineare o ramificato, od un gruppo aril( $\text{C}_{1-3}$ )alchil dove i suddetti gruppi sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente atomi d'alogeno,  $\text{C}_{1-3}$  alchil e  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R3 ed R4, uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o



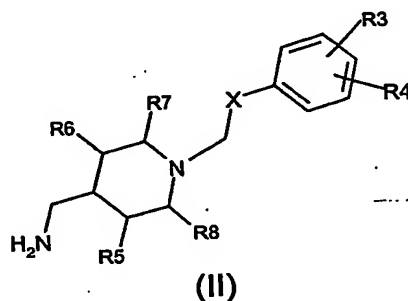
d'alogeno, od un gruppo ammino, nitro, idrossi, C<sub>1-3</sub> alchil lineare o ramificato, C<sub>1-3</sub> alcossi, di(C<sub>1-3</sub>)alchilammino, acetilammino o O-(C<sub>1-3</sub>)alchilfenile, oppure R<sub>3</sub> ed R<sub>4</sub>, insieme, formano un anello avente da 5 a 7 membri in cui 1 o 2 di detti membri possono essere un eteroatomo scelto fra N, S e O,

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ed R<sub>8</sub>, uguali o diversi tra loro, sono H o metil,

e suoi sali di addizione acida con acidi organici ed inorganici farmaceuticamente accettabili,

caratterizzato dal fatto di comprendere le seguenti fasi:

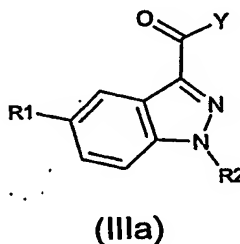
a) condensazione di un'ammina di formula (II)



dove

X, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub> ed R<sub>8</sub> hanno i significati sopra indicati,

con un derivato di un acido indazolcarbossilico di formula (IIIa)



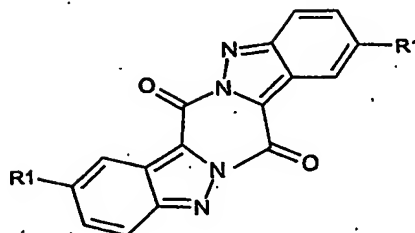
dove

R<sub>1</sub> e R<sub>2</sub> hanno i significati sopra indicati, ed

Y è un atomo di cloro o di bromo, od un gruppo OR o OC(O)R,



dove R è un alchile a catena lineare o ramificata avente da 1 a 6 atomi di carbonio,  
o di formula (IIIb)



(IIIb)

dove

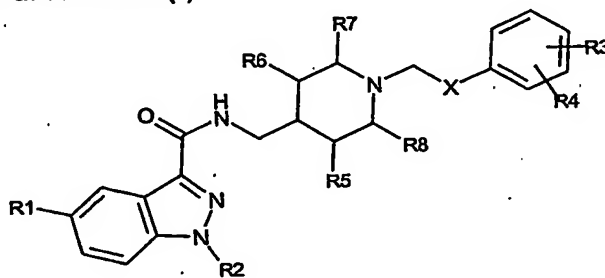
R1 ha i significati sopra indicati,

a dare l'indazolammide di formula (I), e

- b) eventuale formazione di un sale di addizione acida della indazolammide di formula (I) con un acido organico od inorganico farmaceuticamente accettabile.

29. Un procedimento secondo la rivendicazione 28, caratterizzato dal fatto che la fase (a) viene condotta facendo reagire un composto di formula (II) con un composto di formula (IIIa) in cui Y è cloro o con un composto di formula (IIIb) in presenza di un adatto diluente ad una temperatura compresa nell'intervallo tra 0 e 140°C per un tempo compreso nell'intervallo tra 0,5 e 20 ore.
30. Un procedimento secondo la rivendicazione 29, caratterizzato dal fatto che la temperatura di reazione è compresa nell'intervallo tra 15 e 40°C.
31. Un procedimento secondo la rivendicazione 29, caratterizzato dal fatto che il tempo di reazione va da 1 a 14 ore.

32. Un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 28 a 31, caratterizzato dal fatto che il diluente è aprotico.
33. Un procedimento secondo la rivendicazione 32, caratterizzato dal fatto che il diluente aprotico apolare.
34. Un procedimento secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 28 a 33, caratterizzato dal fatto che quando Y cloro o bromo la suddetta fase a) viene condotta in presenza di un accettore, organico od inorganico, di acidi.
35. Una composizione farmaceutica contenente una quantità efficace di un composto di formula (I):



(I)

dove

X è un gruppo  $\text{NHC(O)}$  o  $\text{C(O)NH}$ ,

R1 è un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo amminocarbonil, acetilammino, solfonilmetil, amminosolfonilmetil,  $\text{C}_{1-3}$  alchil lineare o ramificato, o  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

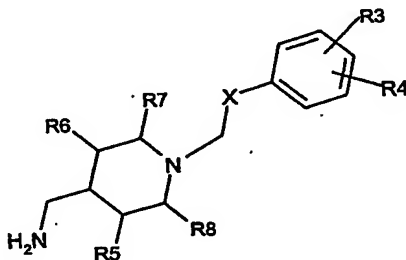
R2 è un atomo d'idrogeno od un gruppo  $\text{C}_{1-6}$  alchil lineare o ramificato, od un gruppo aril( $\text{C}_{1-3}$ )alchil dove i suddetti gruppi sono eventualmente sostituiti con uno o più sostituenti scelti dal gruppo comprendente atomi d'alogeno,  $\text{C}_{1-3}$  alchil e  $\text{C}_{1-3}$  alcossi,

R3 ed R4, uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo ammino, nitro, idrossi, C<sub>1-3</sub> alchil lineare o ramificato, C<sub>1-3</sub> alcossi, di(C<sub>1-3</sub>)alchilammino, acetilammino o O-(C<sub>1-3</sub>)alchilfenile; oppure R3 ed R4, insieme, formano un anello avente da 5 a 7 membri in cui 1 o 2 di detti membri possono essere un eteroatomo scelto fra N, S e O,

R5, R6, R7 ed R8, uguali o diversi tra loro, sono H o metil, o di un suo sale di addizione con un acido farmaceuticamente accettabile, ed

almeno un ingrediente inerte farmaceuticamente accettabile.

36. Un intermedio di formula (II)



(II)

in cui

X è un gruppo NHC(O) o C(O)NH,

R3 ed R4, uguali o diversi tra loro, sono un atomo d'idrogeno o d'alogeno, od un gruppo ammino, nitro, idrossi, C<sub>1-3</sub> alchil lineare o ramificato, C<sub>1-3</sub> alcossi, di(C<sub>1-3</sub>)alchilammino, acetilammino o O-(C<sub>1-3</sub>)alchilfenile, oppure R3 ed R4, insieme, formano un anello avente da 5 a 7 membri in cui 1 o 2 di detti membri possono essere un eteroatomo scelto fra N, S e O,

R5, R6, R7 ed R8, uguali o diversi tra loro, sono H o metile.

37. Un'ammina secondo la rivendicazione 35, caratterizzata dal fatto che R3 è H, metile, idrossi, benzilossi, nitro, ammino o dimetilammino.
38. Un'ammina secondo la rivendicazione 35, caratterizzata dal fatto che R4 è H, metile
39. Un'ammina secondo la rivendicazione 35, caratterizzata dal fatto che R5, R6, R7 ed R8 sono H.

*Massimo Marchi*

Dr. Massimo MARCHI

